

氏名(本籍地)	阿部 咲子 (神奈川県)		
学位の種類	博士(学術)		
学位記番号	甲第 80 号		
学位授与年月日	平成 29 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	昭和女子大学学位規則第 5 条第 1 項該当		
論文題目	中鎖脂肪酸、ロイシン、ビタミン D によるフレイル高齢者の筋肉、認知機能の改善効果		
論文審査委員	(主査)	昭和女子大学教授	江崎 治
	(副査)	昭和女子大学教授	海老沢 秀道
		昭和女子大学教授	高尾 哲也
		東京農業大学教授	川野 因

## 論文要旨

高齢者ではサルコペニア(筋肉量、筋力、筋肉機能の減少)と認知症はよく認められるが、通常の食事でこれらの病態を改善させることは困難である。本研究では、要介護状態にある高齢者を対象に、積極的なレジスタンストレーニングを行わない状況下で市販の栄養補給食品(サプリメント)を組み合わせて摂取すると、サルコペニアや認知症を改善できるかどうか調べた。

第1章の序論では、研究の背景が説明されている。フレイルについて説明し、後期高齢者(75歳以上)が陥りやすい「低栄養」、「栄養欠乏」がその原因の1つになること、サルコペニアを説明し、定期的な運動とタンパク質(ロイシンが重要)、ビタミンDの摂取にサルコペニアの進行を遅らせる可能性があること、認知機能の低下とフレイルやサルコペニアとの間に深い関連があること、脂肪酸の吸収経路や代謝経路には鎖長が大きく影響すること、長鎖脂肪酸(LCFA)はL-カルニチンと結合してアシルL-カルニチンへと変換され、ミトコンドリア内へと運搬後、 $\beta$ -酸化を受けてATPが産生されること、中鎖脂肪酸(MCFA)は、ミトコンドリアに移行する際にカルニチンを必要としないので、ミトコンドリア内で多くのアセチルCoAとケトン体が生成されること、ロイシンが筋タンパク質合成を強く促進すること、ビタミンDには筋肉では筋肉を保持するタイプII型筋繊維の機能を維持する作用があることが説明されている。

第2章の目的では、高齢者に対してレジスタンストレーニングを行うことは、安全性、継続性の面から困難を伴うので、積極的なレジスタンストレーニングを行わず、市販の栄養補給食品(サプリメント)を少量摂取することにより、筋肉量や機能が改善できるかどうか調べたことが示されている。

第3章の研究方法では、介護老人保健施設に入所している65歳以上の女性27人男性11人の計38人(平均年齢 $86.6 \pm 4.8$ )の対象者を無作為に3つの群(LD+MCT群、LD+LCT群、Control群)に割り当て、並行群間試験を3ヶ月間実施したことが示されている。LD+MCT群にはロイシン + ビタミンD(LD)に、MCTを含むサプリメントを摂取させ、LD+LCT群にはLDにLCTを含むサプリメントを摂取させ、Control群には特段の介入をおこなわない普段通りの生活を送らせた。又、ランダム化、盲検化、研究で使用したサプリメント、習慣的な食事摂取量の推定、サルコペニア評価項目(身体計測、筋力と持久力、最大歩行速度、下肢反復開閉テスト、呼吸筋機能)、認知機能の評価項目、血液分析項目、共分散分析を用いた統計解析についての詳しい説明がなされている。

第4章の結果では、参加者のコンプライアンスがよかったこと、食事摂取量(追加したサプリメント、及び油脂は除く)は各群で変わらなかったこと、サルコペニア(BMIと推定筋肉量、筋力と持久力、筋肉機能、呼吸筋機能)の程度を調べ、筋力と持久力、筋肉機能、呼吸筋機能がLD+MCT群で改善されたがLD+LCT群とコントロール群では改善されなかったこと、認知機能(MMSE、NMスケール)もLD+MCT群で改善されたがLD+LCT群とコントロール群では改善されなかったこと、個々の参加者のNMスケールはLD+MCT群ですべての参加者で改善されたこと、血液分析では、ほとんどの項目で各群での差が認められなかったことが示されている。

第5章の考察では、サルコペニア、認知機能、検査項目であるタンパク質代謝関連、糖代謝関連、脂質代謝関連、腎機能関連、炎症関連、血球検査関連、ケトン体関連について、今までの報告と本研究との相違点が述べられている。

第6章の結論では、高齢者施設という管理された中で、平均87歳の高齢者に対して、3ヶ月間、連日夕食にEAA3g/日(ロイシン1.2g/日)、ビタミンD $20 \mu\text{g}$ (800IU)/日、MCT6g/日を同時に摂取すると、要介護状態にある高齢者の筋力や筋肉、認知機能が改善することを示し、これらの栄養補給食品の同時摂取は高齢者の日常活動(食事、排泄、入浴など)の改善に有用だと考えられること、また、血液データに明らかな異常値は認められず、いずれの群も基準値の範囲を維持していたことから、本実験条件で用いた3ヶ月間のサプリメントの投与は、健康上のリスクを高めないことが示されている。今後、長期間の投与研究が待たれる。

本論文で、積極的なレジスタンストレーニングを行わなくても夕食時に市販のMCT6g/日とロイシン、ビタミンDを多く含むサプリメントを3ヶ月間同時摂取させることで、要介護状態にある高齢者のサルコペニアや認知機能を改善できる可能性が明らかにされた。今後、この栄養療法がフレイル高齢者のADL改善に役立つことを期待したい。

## 論文審査結果の要旨

申請者は、要介護状態にある高齢者を対象に積極的なレジスタンストレーニングを行わず、市販の栄養補給食品（サプリメント）を組み合わせると、サルコペニアや認知症が改善できるかどうか検討した。その結果、ロイシン 1.2 g/日とビタミン D 20  $\mu$ g/日を含むサプリメント 1 パックと中鎖脂肪酸（MCT）6 g/日の組み合わせ摂取は筋力、筋肉機能、認知機能の改善をもたらすことが明らかにされた。これらの事実は新しい発見である。今までの報告によると、これらの栄養素の単一投与では、筋力、筋肉機能、認知能の大幅な改善は認められていない。申請者は、人を対象とした栄養素の介入や多くの検査をこなし、論文ではこれらの栄養素の組み合わせが有効な理由について多くの討論がなされている。

介護老人保健施設の入所者 38 名（男性 11 名、女性 27 名、平均年齢 86.6 $\pm$ 4.8 歳）を対象に 3 ヶ月間の無作為化並行群間介入試験を行なった。参加者を無作為に 3 群に分けた。第 1 群には、ロイシン 1.2 g とビタミン D 20  $\mu$ g を含むサプリメント 1 パックと中鎖脂肪酸（MCT）6 g を摂取させ（LD + MCT 群）、第 2 群には、同じサプリメント 1 パックと長鎖脂肪酸（LCT）6 g を摂取させ（LD + LCT 群）、第 3 群には、介入を行わず通常通りの生活を送らせた（Control 群）。サプリメント 1 パックとそれぞれの脂肪酸は夕食時に摂取し、筋肉量、筋力、筋肉機能、及び認知機能の変化を調査した。

身体組成（筋肉量推定を含む）として、体重、上腕周囲長、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕筋面積、下腿周囲長を測定し、筋力、筋肉機能として、握力、呼吸筋機能、歩行速度、下肢反復開閉回数、大腿四頭筋持久力を測定した。認知能は Mini-Mental State Examination (MMSE) score と Nishimura geriatric rating scale for mental status (NM scale) score の点数で評価した。また、介入前後の血液検査で、副作用の有無も推定した。測定した血液検査項目は、総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリアシルグリセロール、遊離脂肪酸、コリンエステラーゼ、血糖、HbA1c、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、血清鉄、C 反応性蛋白質（CRP）、アセト酢酸、3 ヒドロキシ酪酸、総ケトン体である。すべてのデータは平均値  $\pm$  標準偏差（SD）として示し、変化の差（差 = 介入後の値 - ベースラインの値）を群間で比較した。共変量として、年齢（認知能検査のみ）、各ベースライン値を調整し、分散分析（ANCOVA）にて評価した。

体重の変化に関しては、LD + MCT 群（1.1  $\pm$  1.0 kg）、及び LD + LCT 群（0.8  $\pm$  1.1 kg）は、Control 群（-0.5  $\pm$  0.9 kg）より大きかった（ $P < 0.05$ ）。介入 3 ヶ月後、LD + MCT 群では、右握力は 13.1% 増加（1.2  $\pm$  1.0 kg、 $P < 0.01$ ）、歩行速度は 12.5%（0.078  $\pm$  0.080 m/秒、 $P < 0.05$ ）

増加、下肢反復開閉回数は 68.2% ( $2.31 \pm 1.68$  回/10 秒、 $P < 0.001$ ) 増加、及び最大呼気流量 (Peak Expiratory Flow: PEF) は 28.2% ( $53 \pm 59$  L/分、 $P < 0.01$ ) 増加した。LD + LCT または Control 群では、筋肉量、筋力、及び筋肉機能の有意な改善は観察されなかった。認知検査に関しては、介入 3 ヶ月後、MMSE の得点は LD + MCT 群で 10.6% (16.6 点 から 18.4 点、 $P < 0.05$ ) 増加した。LD + LCT または Control 群では、有意な改善は観察されなかった。NM スケールの得点は、LD + MCT 群で 30.6% (24.6 点から 32.2 点、 $P < 0.001$ ) 増加したが、LD + LCT 群で -11.2% (31.2 点から 27.7 点、 $P < 0.05$ )、Control 群で -26.1% (27.2 点から 20.1 点、 $P < 0.001$ ) 減少した。血液検査に関しては、測定された項目のうち、介入前後の群間の差は、空腹時血糖値 ( $P = 0.021$ ) のみ有意差が認められた。介入後の空腹時血糖値の減少は、Control 群で LD + MCT 群よりも大きかった ( $P < 0.05$ )。

審査員一同は、本申請論文に対して詳細な検討を加え、慎重に審議した。その結果、本論文は生活科学・生命科学分野における新知見を含む優れた論文であり、博士論文としてふさわしいと判断した。また申請者に対する質疑応答より、申請者が十分な学識を有すると判断した。以上より審査委員会は全員一致で、申請者を本論文による博士(学術)の学位授与に値すると判定した。